

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2004年12月2日(02.12.2004)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2004/103343 A1

(51) 国际分类号⁷: A61K 9/08, 47/30

外大街22号赛特广场7层30703王学强, Beijing 100004 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2003/000849

(22) 国际申请日: 2003年10月8日(08.10.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
03138019.0 2003年5月25日(25.05.2003) CN
03148883.8 2003年6月16日(16.06.2003) CN
03153569.0 2003年8月18日(18.08.2003) CN
03156876.9 2003年9月11日(11.09.2003) CN

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MC, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71)(72) 发明人/申请人: 王玉万(WANG, Yuwan) [CN/CN]; 中国北京市海淀区圆明园西路3号院15楼3单元506室, Beijing 100094 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 潘贞德(PAN, Zhende) [CN/CN]; 戴晓曦(DAI, Xiaoxi) [CN/CN]; 中国北京市海淀区圆明园西路2号北京中农大生物技术股份有限公司, Beijing 100094 (CN)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

(74) 代理人: 北京集佳专利商标事务所(UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝阳区建国门

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: DIMETICONE-CONTAINING SUSTAINED FORMULATION

(54) 发明名称: 含二甲基硅油的长效注射剂

(57) Abstract: The present invention relates to preparation of sustained formulation by using dimeticone as carrier. Said formulation consists of active ingredient (e.g. drugs against parasites, insecticides, NSAIDs, antibiotics, sex hormone like agents or oily soluble vitamins) 0.5~40%(W/V), dimeticone 100% (V/V). Suitable stablizer, antioxidant, local analgesics and material for sustaining release also can be added. The formulation comprising abamectins agents against parasites, which is prepared with dimeticone as medium, can provide long-lasting action up to 50-120 days by subcutaneous injection in a single administration. The lasting period can be modified by adjusting the administration dosage. The formulation according to the present invention is bio-compatible, stable and injectable.

(57) 摘要

本发明涉及以二甲基硅油为介质制备长效注射剂, 制剂有如下组成: 活性成份(如抗寄生虫药物或杀虫剂或非甾体抗炎药物或抗菌药物或性激素类药物或脂溶性维生素) 0.5~40% (W/V), 二甲基硅油至 100% (V/V), 还可加入稳定剂、抗氧化剂、局部止痛剂、缓释载体材料。以二甲基硅油为介质制备的含阿维菌素类抗寄生虫药物的长效注射剂, 采用皮下注射的方式给药, 一次用药, 可获得 50~120 天或更长的活性期, 通过调整给药剂量可改变药剂的活性持续时间, 该制剂生物相容性、通针性、稳定性等均可达到商品化的要求。



WO 2004/103343 A1

含二甲基硅油的长效注射剂技术领域

本发明是一种缓释(长效)注射剂,该制剂的特点是以二甲基硅油为介质,来制备含治疗药物的长效注射剂,这些治疗药物包括兽用抗寄生虫药物、非甾体抗炎药物、性激素类药物、抗菌药物;以二甲基硅油为介质制备的注射剂生物相容性好、稳定性好、通针性好,易于注射,缓释效果优秀。

背景技术

1、申请号为 03138019.0 和 03156876.9 的中国专利中描述了以二甲基硅油为介质来制备含阿维菌素类抗寄生虫药物的长效注射剂;申请号为 03148883.8 的中国专利中描述了以二甲基硅油为介质制备含 N-苯基吡唑类(如氟虫腈)抗寄生虫药物的兽用长效注射剂;申请号为 03153569.0 的中国专利中介绍了以二甲基硅油为介质制备含非甾体抗炎药物的长效注射剂;最近的研究表明:用二甲基硅油为介质制备的含三嗪类抗球虫药物的注射剂、或含常山酮类抗球虫药物的注射剂、或含吡虫啉的注射剂、或含除虫脲的注射剂、或含头孢噻呋的注射剂、或含性激素类药物的注射剂,都有令人满意的缓释效果,并且制剂对注射部位的组织损伤程度很小,稳定性好,通针性好。因此,在本发明中除了包括 03138019.0 专利、03156876.9 专利、03148883.8 专利和 03153569.0 专利中的内容,还包括了以二甲基硅油为介质,来制备含抗球虫药物、含性激素类药物、含吡虫啉等药物的缓释注射剂。

2、二甲基硅油(dimethicone,简称硅油)是一系列不同粘度的低分子量聚二甲氧基硅氧烷的总称(郑俊民主编,药用高分子材料学,中国医药科技出

版社, 2000 年 8 月第 1 版, 第 169~170 页), 它是一种强疏水性油状液体, 在生理活性上表现出极端惰性, 在应用温度范围内 ($-40\sim 50^{\circ}\text{C}$) 粘度变化极小, 具有优良的耐氧化性, 可以耐受 150°C 1h 灭菌, 它对大多数化合物稳定, 对本发明中所述的药物都十分稳定, 本发明中所述的药物和助悬剂 (如氢化蓖麻油) 在硅油中几乎不溶解, 也不溶胀。这些特点是硅油适于制备本发明制剂的重要基础。

本实验研究表明: (1)、给动物 (牛、羊) 经皮下注射硅油, 一个位点一次皮下注射 4~6ml, 对注射部位无明显的组织损伤, 不肿胀, 无结块, 不产生肉芽肿等副作用。因此, 从生物相容性角度讲, 用硅油为介质, 制备供皮下注射使用的注射剂是可以的。(2)、阿维菌素类抗寄生虫药物、N-苯基吡唑类抗寄生虫药物、吡虫啉、除虫脲、三嗪类抗球虫药物、性激素类、非甾体抗炎药物以及头孢噻唑、青霉素 G 钾盐或钠盐等治疗药物在硅油中的溶解度都很小 (小于 0.01%), 因此, 以硅油为介质, 来制备含这些治疗药物的混悬注射剂, 其稳定性是没问题的, 这是影响制剂缓释效果的重要因素之一。(3)、氢化蓖麻油在硅油中即不溶解也不溶胀, 因此, 将硅油与氢化蓖麻油联合使用, 制备的液体混悬剂, 在氢化蓖麻油适宜的含量 (0.2~3.5%) 范围内, 制剂的稳定性、流动性、通针性、缓释效果都比以水或植物油或其它有机液体为介质制备的混悬注射剂好。氢化蓖麻油在制剂中起到了助悬和加强制剂缓释效果的作用, 在采用微粉结晶法制备本发明制剂时, 氢化蓖麻油的存在又起到了阻碍活性成份晶核长大的作用, 因此, 可制备出细度小于 $20\mu\text{m}$, 甚至于更细的活性微粉。

(4)、将活性成份与氢化蓖麻油或与氢化蓖麻油/乙基纤维素组合, 制备成固体分散体微粉 (细度小于 $300\mu\text{m}$), 再将该微粉分散于硅油中, 用胶体磨或球

磨机研磨，可制备出含不同细度（10~150 μm ）固体分散体的缓释注射剂，从而可通过调整制剂中固体分散体的细度以及氢化蓖麻油与活性成份的比例等因素来调整制剂的缓释效果。比如，将阿维菌素类药物与氢化蓖麻油组合，制备成阿维菌素类药物/氢化蓖麻油为 1：2 和 2：1 两种不同比例的固体分散体微粒，之后以一定比例将该两种不同比例的固体分散体分散于硅油中，通过控制研磨的程度，达到使体系中的固体分散体细度分布在 85~120 μm 之间，并通过调整给药剂量不同，从而可获得持效期（有效活性期）不同的缓释注射剂，该制剂一次用药，药物有效活性持续时间最长可达 140 天以上，并且，用该方法制备的注射剂，其通针性、稳定性、生物相容性都优于以植物油或水或其它液体为介质制备的含阿维菌素类药物/氢化蓖麻油固体分散体微粉的缓释注射剂。在以水为介质来制备含阿维菌素类药物/氢化蓖麻油固体分散体微粉的缓释注射剂时，其不足之处一是有有效活性难以延长到 80 天以上；其二是通针性差，在不加入更多的水溶（胀）性助悬剂时，在注射时发生水与固体分散体“分离”，从而造成针孔堵塞，不能完成注射过程；其三是注射部位有肿块发生，用其它有机液体为介质，同样存在类似问题。因此，以往的类似的长效注射剂都因此而不能进入商业性阶段或因此而大大降低了其商业性价值。

3、本发明中所述的阿维菌素类药物包括：阿维菌素 abamectin、伊维菌素 ivermectin、爱玛菌素 emamectin、艾普瑞菌素 eprinomectin、道拉菌素 doramectin、莫西菌素 moxidectin、4"-O-氨基甲酰基甲基-阿维菌素及其它阿维菌素衍生物，本发明所述的阿维菌素类抗寄生虫药物或阿维菌素衍生物在专利 CN 1345327A（WO00/58328）中有具体的描述。在化学结构方面，阿维菌素类抗寄生虫药物都具有大环内酯结构，因此，又称之为大环内酯类抗寄生虫药

物。它们对广泛寄生于动物体内的线虫和外寄生虫（螨、蜱、虱、蝇蛆等）有高效的驱杀作用，已市售的制剂以每公斤体重 0.2~0.4mg 的剂量给药，即可达到 95%以上的驱除率，药效期可维持 10~20 天。高活性是阿维菌素类药物适于制备长效注射剂的重要生物学基础。

阿维菌素类药物是一种强疏水性药物，并且在硅油中几乎不溶解，这是阿维菌素类药物可制备成本发明的长效注射剂的主要化学基础。

阿维菌素类药物不具有杀卵作用，而疥螨和吸血虱等寄生虫从卵发育为成虫的生活周期大都在 20 天左右，因此，用普通注射剂或口服制剂防治这些寄生虫，往往需要两次或两次以上用药，才可能达到有效的防治目的；另外，线虫等寄生虫在环境中广泛存在，对动物存在着反复侵染的机会；长效注射剂，可一次用药，达到长时间的防治效果。这些问题的存在，向我们展示出开发阿维菌素类长效注射剂有着广阔的市场前景。

阿维菌素类药物在本发明制剂中可以细微颗粒状态（小于 100 μ m）存在，也可以载药微粒状态存在，所述的载药微粒是指阿维菌素类药物与缓释载体材料组合的固体分散体或微球或微囊或固体状态的脂质体或毫微粒。可与阿维菌素类药物组成载药微粒的缓释载体材料有氢化蓖麻油、乙基纤维素，聚酯类、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮等，它们可一种以上一起使用。本发明选择氢化蓖麻油或氢化蓖麻油/乙基纤维素或氢化蓖麻油/乙基纤维素/聚乙烯吡咯烷酮或乙基纤维素/聚乙烯吡咯烷酮或氢化蓖麻油/聚乙烯吡咯烷酮或氢化蓖麻油/乙基纤维素/聚乙二醇或氢化蓖麻油/聚乙二醇或乙基纤维素/聚乙二醇与阿维菌素类药物组合成固体分散体。改变固体分散体中水溶性缓释载体（如 PVP、PEG）与疏水性缓释载体（如氢化蓖麻油、乙基纤维素）的比例，可调整制剂

的速释和缓释效果。本发明选择的缓释载体材料在二甲基硅油中均不溶解和溶胀，这是保证载药微粒在制剂中的稳定性和决定制剂缓释效果的重要基础。

实验表明，采用气流粉碎法来粉碎阿维菌素类药物很难达到理想的细度，并且耗能大、有粉尘污染、难以达到无菌操作等要求。因此，本发明优先选择微粉结晶法制备阿维菌素类药物的超微粉。其方法原理是：将阿维菌素类药物与氢化蓖麻油用低沸点的有机溶剂（如乙醇、乙酸乙酯或三氯甲烷等）在加热条件下溶解和熔化，之后冷却并在搅拌条件下加入二甲基硅油，阿维菌素类药物即以微晶状态析出；也可将阿维菌素类药物分散于少量的二甲基硅油中制成粘稠状液体，采用湿法研磨（如用球磨机或胶体磨进行研磨），之后加入剩余介质至终体积。也可将阿维菌素类药物与氢化蓖麻油等载体材料组合制备成固体分散体，将固体分散体研磨成微粉状，分散于二甲基硅油中，制备成本发明注射剂。

本发明含阿维菌素类药物的长效制剂，按 1~3mg 阿维菌素类药物/kg b.w 的剂量注射给药，一次用药后，药物有效活性维持时间可达 60~120 天或更长，可通过改变给药剂量来改变药效维持时间。

4、本发明所述的 N-苯基吡唑类药物是一类对昆虫有较强的杀灭作用的化学合成药物，其代表为氟虫腓（Fipronil），它已广泛用于农业害虫的防治，在动物寄生虫病防治方面主要用于驱杀蚤和蜱等外寄生虫，有关氟虫腓的制备方法和制剂的制备与应用在专利 CN1018733B 中有详细的描述。已市售的含氟虫腓的商品有经皮给药的浇泼剂、喷雾剂，主要用于猫、狗来驱杀跳蚤，也可用它驱杀牛蜱。

本发明是以二甲基硅油和氢化蓖麻油为介质将氟虫腓制备成长效注射剂，

用于跳蚤和牛蜱的防治，皮下注射本剂，一次用药，药效可维持 3~6 个月或更长。

5、本发明所述的非甾体抗炎药物(Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, 简称 NSAIDS), 具有解热、镇痛和抗炎作用, 在一些药理学专著和药用手册等书中都有较详细的介绍(仇文升, 李安良主编, 药物化学, 高等教育出版社, 1999 年, 348~375 页), 它包括解热镇痛药类、抗炎药类, 如水杨酸类、吡唑酮类、芳基烷酸类、灭酸类、苯并噻嗪类等, 这些抗炎药物可通过抑制环氧合酶(COX), 从而干扰前列腺素的生物合成来发挥作用, 因此, 本发明同样包括其它非水溶性的 COX-2 抑制剂。本发明所包括的是那些水不溶性或微水溶性或可经化学反应转化为水不溶性的非甾体抗炎药物, 首选用于制备本发明制剂的非甾体抗炎药物为: 吲哚美辛 indomethacin、酮洛芬 ketoprofen、美洛昔康 meloxicam、萘普生 naproxen、卡布洛芬 caprofen、酮洛酸 ketorolac、氟尼辛 flunixin、双氯芬酸 diclofenac、吡罗昔康 piroxicam 等。本发明以硅油和氢化蓖麻油为缓释载体材料, 来制备含非甾体抗炎药物的缓释注射剂, 该制剂具有稳定性好、生物相容性好、通针性好、缓释效果好等优点, 适于兽用皮下注射。

6、本发明所述的吡虫啉(Imidacloprid)已广泛用于农业害虫的防治, 做为兽用主要用于猫、狗外寄生虫(跳蚤和虱)的防治, 已市售的商品为经皮给药的浇泼剂, 以 10mg/kg b.w.的剂量给药, 一次用药, 有效活性期可达 1 个月左右。本发明的缓释注射剂, 以 10~100mg/kg b.w 的剂量皮下注射给药, 用于宠物外寄生虫防治, 一次用药, 有效活性期可达 80~360 天。本发明所述的除虫脲(Diflubenzuron), 为苯甲酰基苯基脲类杀虫剂, 它抑制昆虫几丁质合成, 使幼虫在脱皮时不能形成新表皮, 虫体成畸形而死亡。除虫脲已广泛用于农业

害虫防治,在国外还将除虫脲制备成液体制剂,用于绵羊药浴来驱杀羊虱。本发明以二甲基硅油为介质,将除虫脲制备成注射剂,皮下注射,用于驱杀虱、蚤等外寄生虫,一次用药,有效活性期可达 2~4 个月以上。本发明所述的杀铃脲 (Triflumuron)、环丙氨嗪 (Cyromazine)、雌激素、孕激素、雄激素、三嗪类抗球虫药物 (妥曲珠利、地克珠利)、头孢菌素类抗菌素 (如头孢噻呋酸盐或钠盐或游离酸) 及其它抗菌药物均是已知的,有市售商品。本发明是将它们与硅油或硅油/氢化蓖麻油或硅油/氢化蓖麻油/乙基纤维素组合,制备成缓释注射剂。

发明内容

本发明是以二甲基硅油为分散介质来制备长效注射剂,制剂组成如下: a、治疗药物或活性成份 0.5~40% (W/V), b、二甲基硅油至 100% (V/V), c、制剂中还可加入其它助剂,如非离子表面活性剂、助悬剂、缓释载体材料、抗氧化剂和局部止痛剂。

所述的治疗药物或活性成份如下:

(1)、阿维菌素类抗寄生虫药物,包括: 阿维菌素 abamectin、伊维菌素 ivermectin、爱玛菌素 emamectin、艾普瑞菌素 eprinomectin、道拉菌素 doramectin、莫西菌素 moxidectin、4"-O-氨基甲酰基甲基-阿维菌素 B1 及其它阿维菌素衍生物。在专利 WO00/58328 中对阿维菌素类抗寄生虫药物有较详细的描述。

(2)、非甾体抗炎药物,包括: 水杨酸衍生物、吡唑酮类、对氨基酚衍生物、吲哚及茚乙酸、芳基烷酸类 (如杂芳基乙酸、芳基丙酸)、1, 2-苯并噻嗪类 (如烯醇酸类)、链烷酮、邻氨基苯甲酸类 (灭酸类) 及其它 COX-2 抑制剂;

首选用于制备本发明制剂的非甾体抗炎药物为吲哚美辛 indomethacin、酮洛芬 ketoprofen、美洛昔康 meloxicam、萘普生 naproxen、卡布洛芬 caprofen、酮洛酸 ketorolac、氟尼辛 flunixin、双氯芬酸 diclofenac、吡罗昔康 piroxicam 等。

(3)、其它抗寄生虫药物, 包括: 吡虫啉、除虫脲、虱螨脲、烯虫酯、氟虫腈、吡啶醇、灭蝇胺、三嗪类抗球虫药物(妥曲珠利、地克珠利)丙硫咪唑亚砷或盐酸丙硫咪唑亚砷、氯氰碘柳胺或其钠盐。

(4)、抗菌类药物, 包括: 头孢菌素类、青霉素类、 β -内酰胺酶抑制剂类、泰妙菌素碱或延胡索酸泰妙菌素、泰乐菌素类(如泰乐菌素、替米可星、乙酰异戊酰基泰乐菌素)、强力霉素或盐酸强力霉素、二甲胺四环素(minocycline)、庆大霉素、林可霉素、克林霉素、新霉素、多粘菌素、喹诺酮类抗菌药物、磺胺类抗菌药物, 在制剂中它们可一种以上一起使用。

(5)、性激素类, 包括: 雌激素、孕激素、雄激素。

(6)、脂溶性维生素。

(7)、水不溶性或微水溶性矿质元素。

所述的非离子表面活性剂、助悬剂、缓释载体材料包括: 甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、蔗糖酯、去水山梨醇高级脂肪酸酯 Span、聚氧乙烯去水山梨醇高级脂肪酸酯缩合物 Tween、聚氧乙烯高级脂肪酸的缩合物 Myrjs、聚氧乙烯与高级脂肪醇的缩合物 Brijis、平平加 Paregal、乳化剂 OP、聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、普流罗尼 Pluronic、40℃以下为固体状态的脂肪酸酯类(如单硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、巴西蜡等)、羊毛酯、鲸蜡醇、硬脂酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、分子量大于1000的聚乙二醇、明胶、阿拉伯胶、乙基纤维素、聚乙烯缩丁醛; 特别优选的稳定剂和缓释载体材

料为: Tween、Span、乙基纤维素、氢化蓖麻油、硬脂酸铝、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、分子量大于 1000 的聚乙二醇, 它们可二种或二种以上联合应用。

所述的抗氧化剂为油溶性抗氧化剂, 在制剂中的含量为 0.01~0.5% (W/V)。优选二丁基羟基甲苯 (BHT)、没食子酸丙酯 (PG)、叔丁基对羟基茴香醚 (BHA), 它们可联合使用, 应用量为 0.01~0.5% (W/V)。

所述的局部止痛剂包括三氯叔丁醇、苯甲醇、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因。

本发明含阿维菌素类药物的制剂组成为: a、阿维菌素类药物 0.5~30% (W/V), b、二甲基硅油至 100% (V/V), c、制剂中还可加入其它助剂, 如稳定剂、抗氧化剂和局部止痛剂。优选的制剂组成为: a、阿维菌素类药物 1~10% (W/V), b、氢化蓖麻油 0~10% (W/V), c、黏度小于 100mm²/S 的二甲基硅油至 100% (V/V), d、还可加入抗氧剂和局部止痛剂。优选的制备方法为: 方法 (1): 取阿维菌素类药物, 加入 2~5 倍量的乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂, 加入或不加入氢化蓖麻油, 于 85℃ 左右溶/溶解, 在搅拌条件下冷却, 之后加入二甲基硅油至终体积, 减压除去乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂, 均质化 (如过胶体磨), 即得。方法 (2): 取阿维菌素类药物和氢化蓖麻油, 加入少量的二甲基硅油, 于 90℃ 左右使氢化蓖麻油熔化, 然后在搅拌条件下冷却制成膏状或较粘稠的液体, 研磨 (如过胶体磨或球磨), 在阿维菌素类药物细度达到 100μm 以下时, 加入剩余介质至终体积, 即得。方法 (3): 将已微粉化 (细度小于 100μm) 的阿维菌素类药物分散于已熔化的氢化蓖麻油中, 之后加入二甲基硅油, 均质化, 再加入剩余介质至终体积。方法 (4): 将含阿维菌素类药物和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中, 在搅拌

条件下, 于 90℃左右加热, 待熔化后, 冷却并继续搅拌至均质化, 加入剩余介质及助剂至终体积。方法(5): 将含阿维菌素类药物和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中, 研磨(如过胶体磨或球磨), 均质化, 在固体分散体细度小于 120 μm 时, 加入二甲基硅油及助剂至终体积。

本发明优选的含阿维菌素类药物的制剂组成与制备方法为:

(1)、制剂组成:

- a、 含阿维菌素类药物的载药微粒 2~35% (W/V);
- b、 助悬剂(如氢化蓖麻油) 0~3% (W/V);
- c、 局部止痛剂 0.5~2.5% (W/V);
- d、 二甲基硅油至 100% (V/V)。

(2)、制备方法:

将含阿维菌素类药物的载药微粒(细度小于 360 μm)分散于二甲基硅油中, 研磨(如用球磨机或胶体磨研磨), 在载药微粒小于 150 μm 时, 加入含或不含助悬剂的二甲基硅油至终体积, 混均, 即得。或将含阿维菌素类药物的载药微粒(细度小于 120 μm)分散于含或不含助悬剂的二甲基硅油中, 均质化, 即得。

所述的含阿维菌素类药物的载药微粒为阿维菌素类抗寄生虫药物与缓释载体材料组合的固体分散体或其它类型的载药微粒(如微球或微囊或毫微粒子)。

所述的缓释载体材料包括亲水性载体材料或疏水性载体材料; 优选的亲水性载体材料为明胶、阿拉伯胶、分子量大于 1000 的聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP); 优选的疏水性载体材料为乙基纤维素、聚乙烯缩丁醛、氢化植物

油(如氢化蓖麻油);特别优选的载体材料为乙基纤维素、氢化蓖麻油、分子量大于1000的聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP),它们可一种以上一起使用。

本发明的含阿维菌素类药物的长效注射剂,适用于动物寄生虫病防治,优选皮下注射给药,特别优选在动物的耳背部或颈部或背部经皮下注射本制剂,给药剂量为0.2~6mg活性成份/公斤体重(kg b.w),适宜给药剂量为1~3mg活性成份/kg b.w。一次用药,可获得40~140天的有效活性期,随着给药剂量的不同,获得的有效活性期不同,因此,兽医或本领域技术人员可通过调整给药剂量,依据需要,来达到要求的有效活性期。本制剂不引起注射部位肿胀和一定程度的组织损伤。

本发明的含非甾体抗炎药物的制剂组成为:a、非甾体抗炎药物1~15%(W/V);b、氢化蓖麻油0~5%(W/V);c、二甲基硅油至100%(V/V);d、还可加入抗氧化剂和局部止痛剂。制备方法为:方法(1):取非甾体抗炎药物,加入2~5倍量的乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂,加入或不加入氢化蓖麻油,于85℃左右溶/溶解,在搅拌条件下冷却,之后加入二甲基硅油至终体积,减压除去乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂,均质化(如过胶体磨),即得。方法(2):取非甾体抗炎药物和氢化蓖麻油,加入少量的二甲基硅油,于90℃左右使氢化蓖麻油熔化,然后在搅拌条件下冷却制成膏状或较粘稠的液体,研磨(如过胶体磨或球磨),在非甾体抗炎药物细度达到100μm以下时,加入剩余介质及助剂至终体积,即得。方法(3):将已微粉化(细度小于100μm)的非甾体抗炎药物分散于已熔化的氢化蓖麻油中,之后加入二甲基硅油,均质化,再加入剩余介质及助剂至终体积。方法(4):将含非甾体抗炎药物和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中,在搅拌条件下,于90℃左右加热,

待熔化后,冷却并继续搅拌至均质化,加入剩余介质及助剂至终体积。方法(5):将含非甾体抗炎药物和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中,研磨(如过胶体磨或球磨),均质化,在固体分散体细度小于 $120\mu\text{m}$ 时,加入二甲基硅油及助剂至终体积。

本发明的含氟虫腈或除虫脲或吡虫啉的长效注射剂组成及制备方法如下:

(1)、制剂组成: a、氟虫腈或除虫脲或吡虫啉 2~10% (W/V), b、氢化蓖麻油 0.2~5% (W/V), c、二甲基硅油至 100% (V/V), d、还可加入抗氧化剂和局部止痛剂; (2)、制备方法: 方法(a): 取氟虫腈或吡虫啉,加入乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂,加入氢化蓖麻油,于 85°C 左右溶/溶解,在搅拌条件下冷却,之后加入二甲基硅油及助剂至终体积,减压除去乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂,均质化(如过胶体磨),即得。方法(b): 取氟虫腈或除虫脲或吡虫啉和氢化蓖麻油,加入少量的二甲基硅油,于 90°C 左右使氢化蓖麻油熔化,然后在搅拌条件下冷却制成膏状或较粘稠的液体,研磨(如过胶体磨或球磨),在氟虫腈或除虫脲或吡虫啉细度达到 $100\mu\text{m}$ 以下时,加入剩余介质及助剂至终体积,即得。方法(c): 将已微粉化(细度小于 $100\mu\text{m}$)的氟虫腈或除虫脲或吡虫啉分散于已熔化的氢化蓖麻油中,之后加入二甲基硅油,均质化,再加入剩余介质及助剂至终体积。方法(d): 将含氟虫腈或除虫脲或吡虫啉和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中,在搅拌条件下,于 90°C 左右加热,待熔化后,冷却并继续搅拌至均质化,加入剩余介质及助剂至终体积。方法(e): 将含氟虫腈或除虫脲或吡虫啉和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中,研磨(如过胶体磨或球磨),均质化,在固体分散体细度小于 $120\mu\text{m}$ 时,加入二甲基硅油及助剂至终体积。

本发明含青霉素类或头孢菌素类药物的注射剂组成及制备方法如下:

(1)、制剂组成: a、青霉素类或头孢菌素类药物 2~40% (W/V), b、氢化蓖麻油 0~5% (W/V), c、二甲基硅油至 100% (V/V), d、还可加入抗氧化剂和局部止痛剂。

(2)、制备方法: 方法(a): 取青霉素类或头孢菌素类药物加入少量的二甲基硅油调成粘稠状液体, 研磨(如过胶体磨或球磨)或不研磨, 在搅拌条件下, 加入含融化状态的氢化蓖麻油的二甲基硅油, 在搅拌条件下冷却制成膏状或较粘稠的液体, 研磨(如过胶体磨或球磨), 在青霉素类或头孢菌素类药物细度达到 $100\mu\text{m}$ 以下时, 加入剩余介质及助剂至终体积, 即得。方法(b): 将已微粉化(细度小于 $100\mu\text{m}$)的青霉素类或头孢菌素类药物分散于已熔化的氢化蓖麻油中, 之后加入二甲基硅油, 均质化, 再加入剩余介质及助剂至终体积。方法(c): 取青霉素类或头孢菌素类药物加入少量的二甲基硅油调成粘稠状液体, 研磨(如过胶体磨或球磨), 在青霉素类或头孢菌素类药物细度达到 $100\mu\text{m}$ 以下时, 加入剩余介质及助剂至终体积, 即得。

本发明涉及的其他治疗药物均可以二甲基硅油或二甲基硅油/氢化蓖麻油或二甲基硅油/氢化蓖麻油/乙基纤维素为介质制备成缓释注射剂, 按如上所述的制备方法, 本领域技术人员可以容易的掌握它们的制备技术或使用技术。

具体实施方式

提供下列实施例以使人们可以充分理解本发明, 但这不能解释为对本发明权利要求范围与核心内容的限制。

实例1、制备含10%阿维菌素的混悬注射剂

取1kg 阿维菌素, 加入3~4升乙醇, 于90℃溶解, 之后在搅拌条件下冷

却并加入 5 升黏度为 $100\text{mm}^2/\text{S}$ 的二甲基硅油, 继续搅拌, 减压除去乙醇, 过胶体磨, 再加入含占总体积 0.5% 的三氯叔丁醇和抗氧化剂的二甲基硅油至终体积, 即得。

实例 2、制备含 5% 道拉菌素的混悬注射剂

取 1 kg 道拉菌素、0.3 kg 氢化蓖麻油, 加入 5 升黏度为 $20\text{mm}^2/\text{S}$ 的二甲基硅油, 于 90°C 溶解, 之后在搅拌条件下冷却制成膏状, 过胶体磨, 研磨至道拉菌素细度小于 $100\mu\text{m}$, 加入含三氯叔丁醇和抗氧化剂的二甲基硅油至终体积, 即得。

实例 3、制备含 20% 伊维菌素的混悬注射剂

取 2 kg 伊维菌素、0.2 kg 氢化蓖麻油, 加入 6 升乙醇, 于 90°C 溶解, 之后在搅拌条件下冷却, 同时加入 8 升冷的黏度为 $20\text{mm}^2/\text{S}$ 的二甲基硅油, 继续搅拌, 并减压除去乙醇, 过胶体磨, 即得膏状混悬注射剂。

本剂用于牛、羊寄生虫病防治, 采用耳后或颈部皮下注射给药, 给药剂量为 $2\sim 3\text{mg}/\text{公斤}/\text{体重}$, 一次注射 (埋植), 药效持续时间在 120 天以上。本剂用普通注射器 (用 16 号以上针头) 采用皮下注射的方法即可完成给药 (埋植) 过程, 勿需手术, 因此优于固体埋植剂。

实例 4、制备含 5% 乙酰胺基阿维菌素的长效注射剂

取含乙酰胺基阿维菌素 71.4%、氢化蓖麻油 28.6% (W/W) 的固体分散体微粉 (细度小于 $300\mu\text{m}$) 14 公斤, 加入二甲基硅油 90 升, 混匀, 过胶体磨, 研磨至固体分散体的细度小于 $100\mu\text{m}$ 时, 再加入 100 升含三氯叔丁醇和抗氧化剂的二甲基硅油, 混匀, 即得。

实例 5、制备含 5% 伊维菌素的混悬注射剂

取1 kg 伊维菌素、0.3 kg 氢化蓖麻油，加入3 升乙醇，于90℃溶解，之后在搅拌条件下冷却，固化后加入9 升黏度为20mm²/S 的二甲基硅油，继续搅拌，并减压除去乙醇，过胶体磨，再加入含三氯叔丁醇和抗氧化剂的二甲基硅油至终体积，即得。

实例6、本实例是实例5 制剂血药浓度分析实验

实验动物为绵羊，按50 公斤体重皮下注射实例5 制剂1.5ml，定时采集实验羊血样，测定血浆中伊维菌素浓度，测定方法为荧光-高压液相色谱法，实验结果如下表：

取 样 时 间 (天)	1	2	3	5	7	10	35	50	65	80	95
血药浓度 (ng/ml)	7	12	16	18	25	17	11	6	4	2	1.1

实例7、制备含伊维菌素6%的长效注射剂

取9kg 伊维菌素/氢化蓖麻油(1：2，W/W) 固体分散体微粉(细度小于300μm) 和4.5 kg 伊维菌素/氢化蓖麻油(2：1，W/W) 固体分散体微粉(细度小于300μm)，加入30~50 升20mm²/S 的二甲基硅油，用胶体磨或球磨机，研磨至体系中固体分散体细度为90~120μm，加入含三氯叔丁醇和抗氧化剂的二甲基硅油(20mm²/S) 至终体积(100 升)。

实例8、本实例是实例7 制剂与6%伊维菌素水悬剂的血药浓度分析比较

实验动物为绵羊，分三组，每组5 只，第1 组：按50 公斤体重皮下注射实例7 制剂1.5ml (1.8mg 伊维菌素/Kg b.w.)；第2 组：注射6%伊维菌素水悬剂(6%伊维菌素、20% 1, 2-丙二醇、8%聚乙二醇10000、水加至100%) 1.5ml (1.8mg 伊维菌素/kg b.w.)；第3 组：注射6%伊维菌素水悬剂[12%伊维菌素/氢化蓖麻油(1：1) 固体分散体微粉、8%聚乙二醇10000，水加至100%]1.5ml。

定时采血，测定血浆中伊维菌素浓度 (ng/ml)，结果如下表 (表中数字为平均值)：

取样时间 (天)	1	3	5	7	10	35	50	65	80	100	120
第1组	5	11	14	22	22	15	9	8	6	4	4
第2组	16	35	28	19	11	6.7	3.8	2.3	0.6	0	0
第3组	14	31	26	17	10	5.1	4.4	3	1.2	0.3	—

实例9、实例8中所述的第1组药物、第2组药物、第3组药物对注射部位的损伤程度观察

实验选体重为 180~200 kg 的黄牛，每组 10 只，分别注射实例8中所述的第1组、第2组、第3组药物 6ml/头，于注射后 1~20 天观察注射部位有无肿胀、硬块。结果如下：第1组、第2组注射部位 1~20 天没有出现结块、肿胀等表观症状，第3组有 4 头牛注射后第 2 至第 14 天在注射位点有 3~5 cm 大小的肿块，于第 20 天以后才逐渐消失。

实例10、实例7制剂给药剂量不同时在绵羊体内的血药浓度变化

实验动物为绵羊，分两组，每组 5 只羊，第1组，注射实例7制剂 1ml/50kg b.w.(1.2 mg 伊维菌素/kg b.w)；第2组，注射实例7制剂 1.5ml/50 kg b.w.(1.8mg 伊维菌素/kg b.w)；不同时间取血样，测定血浆中伊维菌素浓度 (ng/ml)，结果如下表所示 (表中数字为平均值)。

取样时间 (天)	3	5	7	10	30	50	70	90	110
第1组	6	11	16	21	14	6	4	1.5	0.6
第2组	7	16	18	24	17	11	7	4	3

实例11、含7%氟虫腓的长效注射剂

(1) 制剂组成：a、氟虫腓 7% (W/V)；b、氢化蓖麻油 1.5% (W/V)；c、三氯叔丁醇 0.5% (W/V)；d、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100% (V/V)。

(2) 制备方法: 将氟虫腈与丙酮按 1:1 混合, 于 80℃ 左右加热, 使之完全溶解, 之后与已熔化的氢化蓖麻油混合均匀, 于室温磁力搅拌至半固化时, 加入相当于氟虫腈 3-4 倍量的 20mm²/S 的二甲基硅油, 在减压条件下继续搅拌, 待丙酮基本挥发干净后, 过胶体磨, 加入三氯叔丁醇和剩余的二甲基硅油至终体积。

实例 12、含氟虫腈/氢化蓖麻油固体分散体微粉的长效注射剂

(1) 制剂组成: a、氟虫腈/氢化蓖麻油 (1:0.5) 固体分散体微粉 15 % (W/V); b、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100 % (V/V)。

(2) 制备方法: a、制备固体分散体微粉: 取氟虫腈与丙酮按 1:1~1.2 (W/V) 的比例混合, 加热溶解, 之后与已熔化的氢化蓖麻油混匀, 搅拌至固化, 之后干燥或减压干燥, 除去丙酮, 得含氟虫腈/氢化蓖麻油固体分散体。用机械法粉碎固体分散体, 使之细度小于 300μm, 即得含氟虫腈/氢化蓖麻油固体分散体微粉。b、制剂配制: 取以上制备的固体分散体微粉, 分散于一定量的二甲基硅油中, 过胶体磨, 研磨至细度为 90~120μm, 加入剩余的二甲基硅油至中体积, 即得。

实例 13、含氟虫腈微粉的长效注射剂

(1) 制剂组成: a、氟虫腈微粉 10 % (W/V), b、氢化蓖麻油 1.5 % (W/V), c、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100 % (V/V)。

(2) 制备方法: 取微粉化 (细度小于 75μm) 的氟虫腈, 分散于占制剂终体积约 50% 左右的二甲基硅油中, 搅拌, 使之均匀分散, 之后再加入含氢化蓖麻油的剩余二甲基硅油至终体积, 过胶体磨, 均质化, 即得。

实例 14、含酮洛芬的长效注射剂

(1) 制剂组成: a、酮洛芬 10% (W/V), b、氢化蓖麻油 1.5% (W/V), c、三氯叔丁醇 0.5% (W/V); d、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100% (V/V)。

(2) 制备方法: 将酮洛芬与乙醇按 1:1 混合, 于 40℃ 左右加热, 使之完全溶解, 之后与已熔化的氢化蓖麻油混合均匀, 于室温磁力搅拌至半固化时, 加入相当于酮洛芬 3-4 倍量的 20mm²/S 的二甲基硅油, 在减压条件下继续搅拌, 待乙醇基本挥发干净后, 过胶体磨, 加入三氯叔丁醇和剩余的二甲基硅油至终体积。

实例 15、含双氯酚酸微粉的长效注射剂

(1) 制剂组成: a、双氯酚酸微粉 10% (W/V), b、氢化蓖麻油 2% (W/V), c、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100% (V/V)。

(2) 制备方法: 取微粉化 (细度小于 75μm) 的双氯酚酸微粉, 分散于占制剂终体积约 50% 左右的二甲基硅油中, 搅拌, 使之均匀分散, 之后再加入含氢化蓖麻油的剩余二甲基硅油至终体积, 过胶体磨, 均质化, 即得。

实例 16、含头孢噻呋盐酸盐微粉的长效注射剂

(1) 制剂组成: a、头孢噻呋盐酸盐微粉 15% (W/V), b、氢化蓖麻油 2% (W/V), c、三氯叔丁醇 0.5% (W/V), d、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100% (V/V)。

(2) 制备方法: 取微粉化 (细度小于 100μm) 的头孢噻呋盐酸盐, 分散于占制剂终体积约 50% 左右的二甲基硅油中, 搅拌, 使之均匀分散, 之后再加入含融化的氢化蓖麻油和三氯叔丁醇的二甲基硅油至终体积, 过胶体磨, 均质化, 即得。

实例 17、含青霉素 G 钾盐的液体注射剂

(1) 制剂组成: a、青霉素 G 钾盐 35 % (W/V), b、氢化蓖麻油 0.5 % (W/V), c、三氯叔丁醇 0.5% (W/V), d、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100 % (V/V)。

(2) 制备方法: 取青霉素 G 钾盐, 分散于占制剂终体积约 50%左右的二甲基硅油中, 搅拌, 使之均匀分散, 过胶体磨, 研磨, 使青霉素 G 钾盐细度小于 150 μ m, 之后再加入含融化的氢化蓖麻油和三氯叔丁醇的二甲基硅油至终体积, 过胶体磨, 均质化, 即得。

实例 18、制备含 5%伊维菌素的长效注射剂

取 11 kg 伊维菌素, 加入已熔化的氢化蓖麻油 4 kg, 加入 18~22 升的乙酸乙酯, 加热或回流, 使伊维菌素溶解, 在搅拌并减压条件下, 迅速降温, 固化后, 继续减压干燥, 除去乙酸乙酯, 之后加入含 1 kg 三氯叔丁醇和 0.2 kg BHT 的二甲基硅油至 200 升, 搅拌并于 90℃加热, 使氢化蓖麻油熔化, 然后在搅拌条件下冷却至 30℃以下, 均质化 (过胶体磨或过 100 目筛) 后即得。

实例 19、制备含 14%盐酸丙硫咪唑亚砷的长效注射剂

取 14 克盐酸丙硫咪唑亚砷, 1 克氢化蓖麻油, 加入 40 毫升二甲基硅油, 于 90℃加热, 使氢化蓖麻油熔化, 然后在搅拌条件下冷却至 30℃以下, 均质化, 加入二甲基硅油至终体积, 混均, 即得。

实例 20、制备含 10%氯氰碘柳胺钠的长效注射剂

取 13 克氯氰碘柳胺钠/氢化蓖麻油 (10:3, W/W) 固体分散体微粉, 分散于约 40 毫升的二甲基硅油 (20mm²/S) 中, 研磨至氯氰碘柳胺钠/氢化蓖麻油固体分散体微粉细度为 80~130 μ m, 加入含抗氧化剂的二甲基硅油至终体积, 混均, 即得。

实例 21、制备含道拉菌素 4%的长效注射剂

取 9kg 道拉菌素/氢化蓖麻油/乙基纤维素 (1 : 0.5 : 0.3, w/w/w) 固体分散体微粉 (细度小于 $300\mu\text{m}$), 加入 30~50 升 $20\text{mm}^2/\text{S}$ 的二甲基硅油, 用胶体磨或球磨机研磨至体系中固体分散体细度为 $70\sim 100\mu\text{m}$, 加入含三氯叔丁醇和抗氧化剂的二甲基硅油 ($20\text{mm}^2/\text{S}$) 至终体积。

实例 22、制备含伊维菌素 3%的长效注射剂

取 9kg 伊维菌素/氢化蓖麻油/聚乙烯吡咯烷酮 (1 : 0.7 : 0.3, w/w/w) 固体分散体微粉 (细度小于 $300\mu\text{m}$), 加入 30~50 升 $20\text{mm}^2/\text{S}$ 的二甲基硅油, 用胶体磨或球磨机研磨至体系中固体分散体细度为 $70\sim 100\mu\text{m}$, 加入含三氯叔丁醇和抗氧化剂的的二甲基硅油 ($20\text{mm}^2/\text{S}$) 至终体积。

实例 23、含阿维菌素类药物固体分散体的制备

取阿维菌素类药物和氢化蓖麻油, 加入乙醇或丙酮或乙酸乙酯或其它低沸点溶剂, 加热使阿维菌素类药物溶解和氢化蓖麻油熔化, 在搅拌条件下降温, 待固化后, 干燥或减压干燥, 除去溶媒, 得固体分散体, 研磨, 得固体分散体微粉。

实例 24、含阿维菌素类药物固体分散体的制备

取阿维菌素类药物和氢化蓖麻油, 加入乙醇或丙酮或二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺, 加热使阿维菌素类药物溶解和氢化蓖麻油熔化, 在搅拌条件下倒入冷水中, 待固化后, 过滤, 取固体物干燥或减压干燥, 得固体分散体, 研磨, 得固体分散体微粉。

实例 25、含阿维菌素类药物固体分散体的制备

取阿维菌素类药物和氢化蓖麻油、乙基纤维素, 加入丙酮或二甲基乙酰胺

或 N-甲基-吡咯烷酮, 加热使阿维菌素类药物和乙基纤维素溶解及氢化蓖麻油熔化, 在搅拌条件下倒入冷水中, 待固化后, 过滤, 取固体物干燥或减压干燥, 得固体分散体, 研磨, 得固体分散体微粉。

实例 26、含阿维菌素类药物固体分散体的制备

取阿维菌素类药物、乙基纤维素和氢化蓖麻油, 加入丙酮或乙酸乙酯或其它低沸点溶剂, 加热使阿维菌素类药物、乙基纤维素溶解和氢化蓖麻油熔化, 在搅拌条件下降温, 待固化后, 干燥或减压干燥, 除去溶媒, 得固体分散体, 研磨, 得固体分散体微粉。

实例 27、含阿维菌素类药物固体分散体的制备

取阿维菌素类药物、聚乙烯吡咯烷酮和氢化蓖麻油, 加入乙醇, 加热使阿维菌素类药物、聚乙烯吡咯烷酮溶解和氢化蓖麻油熔化, 在搅拌条件下降温, 待固化后, 干燥或减压干燥, 除去溶媒, 得固体分散体, 研磨, 得固体分散体微粉。

本发明所述的实例中, 对于本行业技术人员所公知的无菌操作及材料应灭菌或等常识性知识没有描述, 这并不意味着制备本发明制剂时不要求制剂无菌。

权 利 要 求

1、以二甲基硅油为分散介质制备的长效注射剂，特征在于组成如下：

- a、 治疗药物或活性成份 0.5~40% (W/V)；
- b、 二甲基硅油至 100% (V/V)；
- c、 制剂中还可加入其它助剂，如稳定剂、抗氧化剂、局部止痛剂、缓释载体材料。

2、按权利要求 1 所述的制剂，特征在于所述的治疗药物或活性成份如下：

(1)、阿维菌素类抗寄生虫药物，包括：阿维菌素 abamectin、伊维菌素 ivermectin、爱玛菌素 emamectin、艾普瑞菌素 eprinomectin、道拉菌素 doramectin、莫西菌素 moxidectin、4'' -O-氨基甲酰基甲基-阿维菌素 B₁ 及其它阿维菌素衍生物。

(2)、非甾体抗炎药物，包括：水杨酸衍生物、吡唑酮类、对氨基酚衍生物、吲哚及茛乙酸、芳基烷酸类（如杂芳基乙酸、芳基丙酸）、1, 2-苯并噻嗪类（如烯醇酸类）、链烷酮、邻氨基苯甲酸类（灭酸类）及其它 COX-2 抑制剂；首选用于制备本发明制剂的非甾体抗炎药物为吲哚美辛 indomethacin、酮洛芬 ketoprofen、美洛昔康 meloxicam、萘普生 naproxen、卡布洛芬 caprofen、酮洛酸 ketorolac、氟尼辛 flunixin、双氯芬酸 diclofenac、吡罗昔康 piroxicam 等。

(3)、其它抗寄生虫药物，包括：吡虫啉、除虫脲、虱螨脲、烯虫酯、氟虫腈、吡啶醇、灭蝇胺、三嗪类抗球虫药物（妥曲珠利、地克珠利）氯氰碘柳胺或其钠盐、丙硫咪唑亚砷或盐酸丙硫咪唑亚砷，这些抗寄生虫药物可以和阿维菌素类抗寄生虫药物组合，制备成复方注射剂。

(4)、抗菌类药物, 包括: 头孢菌素类、青霉素类、 β -内酰胺酶抑制剂类、泰妙菌素碱或延胡索酸泰妙菌素、泰乐菌素类(如泰乐菌素、替米可星、乙酰异戊酰基泰乐菌素)、强力霉素或盐酸强力霉素、二甲胺四环素(minocycline)、庆大霉素、林可霉素、克林霉素、新霉素、多粘菌素、喹诺酮类抗菌药物、磺胺类抗菌药物, 在制剂中它们可一种以上一起使用。

(5)、性激素类, 包括: 雌激素、孕激素、雄激素。

(6)、脂溶性维生素。

(7)、水不溶性或微水溶性矿质元素。

3、按权利要求1所述的制剂, 特征在于所述的稳定剂及缓释载体材料包括: 非离子表面活性剂、助悬剂、亲水性缓释载体材料、疏水性缓释载体材料。

4、按权利要求3所述, 特征在于所述的非离子表面活性剂、助悬剂、亲水性缓释载体材料和疏水性缓释载体材料包括: 甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、蔗糖酯、去水山梨醇高级脂肪酸酯 Span、聚氧乙烯去水山梨醇高级脂肪酸酯缩合物 Tween、聚氧乙烯高级脂肪酸的缩合物 Myrjs、聚氧乙烯与高级脂肪醇的缩合物 Brij's、平平加 Paregal、乳化剂 OP、聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、普流罗尼 Pluronic、40℃以下为固体状态的脂肪酸酯类(如单硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油等)、羊毛酯、鲸蜡醇、硬脂酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、分子量大于1000的聚乙二醇、明胶、阿拉伯胶、乙基纤维素、聚脂、聚乙烯缩丁醛; 特别优选的稳定剂和缓释载体材料为: Tween、Span、乙基纤维素、氢化蓖麻油、硬脂酸铝、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、分子量大于1000的聚乙二醇, 它们可二种或二种以上联合应用。

5、按权利要求1~4所述, 特征在于制剂组成为:

- a、阿维菌素类药物 0.5~30% (W/V);
- b、氢化蓖麻油 0~10% (W/V);
- c、局部止痛剂 0.5~2.5% (W/V);
- d、BHT 或 BHA 或 PG 或联合 0.2% (W/V);
- e、二甲基硅油至 100% (V/V)。

6、按权利要求 5 所述, 特征在于优选的制剂组成为:

- a、阿维菌素类药物 1~10% (W/V);
- b、氢化蓖麻油 1~5% (W/V);
- c、三氯叔丁醇 0.5% (W/V);
- d、BHT/BHA/PG 0.2% (W/V);
- e、黏度小于 100mm²/S 的二甲基硅油至 100% (V/V)。

7、按权利要求 6 所述的制剂, 特征在于所述制剂的制备方法为:

方法 (1): 取阿维菌素类药物, 加入 2~5 倍量的乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂, 加入或不加入氢化蓖麻油, 于 85℃ 左右溶/溶解, 在搅拌条件下冷却至 30℃ 以下, 之后加入二甲基硅油及助剂至终体积, 减压除去乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂, 均质化 (如过胶体磨或过 100~200 目筛), 即得。

方法 (2): 取阿维菌素类药物和氢化蓖麻油, 加入少量的二甲基硅油, 于 90℃ 左右使氢化蓖麻油熔化, 然后在搅拌条件下冷却制成膏状或较粘稠的液体, 研磨 (如过胶体磨或球磨), 在阿维菌素类药物细度达到 100 μm 以下时, 加入剩余介质及助剂至终体积, 即得。

方法 (3): 将已微粉化 (细度小于 100 μm) 的阿维菌素类药物分散于已

熔化的氢化蓖麻油中，之后加入少量的二甲基硅油，均质化，再加入剩余介质及助剂至终体积。或将已微粉化（细度小于 $100\ \mu\text{m}$ ）的阿维菌素类药物、氢化蓖麻油及适量的二甲基硅油一起加热，使氢化蓖麻油熔化，在搅拌条件下冷却到 30°C 以下时，均质化，再加入剩余介质及助剂至终体积。

方法(4)：将含阿维菌素类药物和氢化蓖麻油的固体分散体与二甲基硅油混合，在搅拌条件下，于 90°C 左右加热，待熔化后，在搅拌下冷却，均质化（如过胶体磨或过 100~200 目筛），加入剩余介质及助剂至终体积。

方法(5)：将含阿维菌素类药物和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中，研磨（如过胶体磨或球磨），在固体分散体细度小于 $150\ \mu\text{m}$ 时，加入二甲基硅油及助剂至终体积。或将含阿维菌素类药物和氢化蓖麻油的固体分散体（细度小于 $150\ \mu\text{m}$ ）分散于二甲基硅油中，均质化，加入二甲基硅油及助剂至终体积。

8、按权利要求 1~4 所述，特征在于制剂组成与制备方法为：

(1)、制剂组成：

- a、含阿维菌素类药物的载药微粒 2~35% (W/V)；
- b、助悬剂（如氢化蓖麻油）0~3% (W/V)；
- c、局部止痛剂 0.5~2.5% (W/V)；
- d、二甲基硅油至 100% (V/V)。

(2)、制备方法：

将含阿维菌素类药物的载药微粒（细度小于 $360\ \mu\text{m}$ ）分散于二甲基硅油中，研磨（如用球磨机或胶体磨研磨），在载药微粒小于 $150\ \mu\text{m}$ 时，加入含或不含助悬剂的二甲基硅油至终体积，混均，即得。或将含阿维菌素类药物的

载药微粒(细度小于 120 μm)分散于含或不含助悬剂的二甲基硅油中,均质化,即得。

9、按权利要求 8 所述,特征在于所述的含阿维菌素类药物的载药微粒为阿维菌素类抗寄生虫药物与缓释载体材料组合的固体分散体或其它类型的载药微粒(如微球或微囊或毫微粒子或脂质体)。

10、按权利要求 9 所述,特征在于所述的缓释载体材料包括亲水性载体材料或疏水性载体材料;优选的亲水性载体材料为明胶、阿拉伯胶、分子量大于 1000 的聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP);优选的疏水性载体材料为乙基纤维素、聚乙烯缩丁醛、氢化植物油(如氢化蓖麻油);特别优选的载体材料为乙基纤维素、氢化蓖麻油、分子量大于 1000 的聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP),它们可一种以上一起使用。

11、按权利要求 6-8 所述,其特征位于所述的制剂用于动物寄生虫病防治,适于注射给药,优选皮下注射给药,特别优选在动物的耳背部或颈部或背部经皮下注射本制剂,给药剂量为 0.2~6mg 活性成份/公斤体重(kg b.w),适宜给药剂量为 1~3mg 活性成份/kg b.w。

12、按权利要求 1~4 所述,特征在于制剂组成为:

- a、非甾体抗炎药物 1~15% (W/V);
- b、氢化蓖麻油 0~5% (W/V);
- c、二甲基硅油至 100% (V/V);
- d、还可加入抗氧化剂和局部止痛剂。

13、按权利要求 12 所述的制剂,其特征位于所述制剂的制备方法为:

方法(1):取非甾体抗炎药物,加入 2~5 倍量的乙醇或丙酮或其它低沸

点的有机溶剂，加入或不加入氢化蓖麻油，于 85℃左右溶/溶解，在搅拌条件下冷却，之后加入二甲基硅油至终体积，减压除去乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂，均质化（如过胶体磨或过 100~200 目筛），即得。

方法（2）：取非甾体抗炎药物和氢化蓖麻油，加入少量的二甲基硅油，于 90℃左右使氢化蓖麻油熔化，然后在搅拌条件下冷却制成膏状或较粘稠的液体，研磨（如过胶体磨或球磨），在非甾体抗炎药物细度达到 100 μm 以下时，加入剩余介质及助剂至终体积，即得。

方法（3）：将已微粉化（细度小于 100 μm）的非甾体抗炎药物分散于已熔化的氢化蓖麻油中，之后加入二甲基硅油，均质化，再加入剩余介质及助剂至终体积。

方法（4）：将含非甾体抗炎药物和氢化蓖麻油的固体分散体与二甲基硅油混合，在搅拌条件下，于 90℃左右加热，待熔化后，冷却并继续搅拌至均质化，加入剩余介质及助剂至终体积。

方法（5）：将含非甾体抗炎药物和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中，研磨（如过胶体磨或球磨），均质化，在固体分散体细度小于 120 μm 时，加入二甲基硅油及助剂至终体积。

14、按权利要求 1~4 所述，特征在于所述制剂组成及制备方法如下：

（1）、制剂组成：

- a、氟虫腈或除虫脲或吡虫啉 2~10% (W/V)；
- b、氢化蓖麻油 0.2~5% (W/V)；
- c、二甲基硅油至 100% (V/V)；
- d、还可加入抗氧化剂和局部止痛剂。

(2)、制备方法:

方法(a): 取氟虫腈或吡虫啉, 加入乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂, 加入氢化蓖麻油, 于 85℃左右溶/溶解, 在搅拌条件下冷却, 之后加入二甲基硅油及助剂至终体积, 减压除去乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂, 均质化 (如过胶体磨), 即得。

方法(b): 取氟虫腈或除虫脲或吡虫啉和氢化蓖麻油, 加入少量的二甲基硅油, 于 90℃左右使氢化蓖麻油熔化, 然后在搅拌条件下冷却制成膏状或较粘稠的液体, 研磨 (如过胶体磨或球磨), 在氟虫腈或除虫脲或吡虫啉细度达到 100 μm 以下时, 加入剩余介质及助剂至终体积, 即得。

方法(c): 将已微粉化 (细度小于 100 μm) 的氟虫腈或除虫脲或吡虫啉分散于已熔化的氢化蓖麻油中, 之后加入二甲基硅油, 均质化, 再加入剩余介质及助剂至终体积。

方法(d): 将含氟虫腈或除虫脲或吡虫啉和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中, 在搅拌条件下, 于 90℃左右加热, 待熔化后, 冷却并继续
继续添加硅油 加入剩余介质及助剂至终体积

c、二甲基硅油至 100% (V/V);

d、还可加入抗氧剂和局部止痛剂。

(2)、制备方法:

方法(a): 取青霉素类或头孢菌素类药物加入少量的二甲基硅油调成粘稠状液体, 研磨(如过胶体磨或球磨)或不研磨, 在搅拌条件下, 加入含融化状态的氢化蓖麻油的二甲基硅油, 在搅拌条件下冷却制成膏状或较粘稠的液体, 研磨(如过胶体磨或球磨), 在青霉素类或头孢菌素类药物细度达到 $100\mu\text{m}$ 以下时, 加入剩余介质及助剂至终体积, 即得。

方法(b): 将已微粉化(细度小于 $100\mu\text{m}$)的青霉素类或头孢菌素类药物分散于已熔化的氢化蓖麻油中, 之后加入二甲基硅油, 均质化, 再加入剩余介质及助剂至终体积。

方法(c): 取青霉素类或头孢菌素类药物加入少量的二甲基硅油调成粘稠状液体, 研磨(如过胶体磨或球磨), 在青霉素类或头孢菌素类药物细度达到 $100\mu\text{m}$ 以下时, 加入剩余介质及助剂至终体积, 即得。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 03/00849

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷: A61K 9/08, 47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷: A61K 9/08, 47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CHINESE PATENT DOCUMENT

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT etc (simethicon, dimeticone, dimethicone, polisiloxane, dimethyl, inject+, infusion etc.)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP-A-特开-2001-342138	1-15
A	CN-A-1244129	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 Apr. 2004 (14.04.04)

Date of mailing of the international search report

17 · JUN 2004 (17 · 06 · 2004)

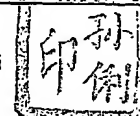
Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of China
6 Xitucheng Rd., Jimenqiao, Haidian Dist., Beijing 100088, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

SUN, Li

Telephone No. 86-10-62095088



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN 03/00849

patent document cited in research report	publication date	patent family members	publication date
CN-A-1244129	2000-02-09	DE-AC-4409357	1995-09-21
		WO-A-9525545	1995-09-28
		AU-A-2071495	1995-10-09
		NO-A-963893	1996-11-04
		FI-A-962682	1996-11-13
		PL-A-316307	1997-01-06
		HU-A-75711	1997-05-28
		SK-A-132496	1997-06-04
		CZ-A-9603007	1997-07-19
		JP-T-9510466	1997-10-21
		EP-A-0804242	1997-11-05
		NZ-A-282805	1998-02-06
		AU-B-699199	1998-11-26
		HU-B-215595	1999-01-28

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 03/00849

A. 主题的分类

IPC⁷: A61K 9/08, 47/30

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC⁷: A61K 9/00 - 47/00

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPDOC, PAJ, CNPAT(二甲硅油, 二甲基硅氧烷, 二甲基聚硅氧烷, 聚二甲基硅氧烷, 注射, 输注等)

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	JP-A-特开-2001-342138	1-15
A	CN-A-1244129	1-15

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A”认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E”在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L”可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇

引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O”涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P”公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T”在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X”特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y”特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&”同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

14. 4 月 2004 (14.04.04)

国际检索报告邮寄日期

17. 6 月 2004 (17. 06. 2004)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

孙 俐

电话号码: (86-10) 62085-88



国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN 03/00849

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN-A-1244129	2000-02-09	DE-AC-4409357	1995-09-21
		WO-A-9525545	1995-09-28
		AU-A-2071495	1995-10-09
		NO-A-963893	1996-11-04
		FI-A-963682	1996-11-13
		PL-A-316307	1997-01-06
		HU-A-75711	1997-05-28
		SK-A-132496	1997-06-04
		CZ-A-9603007	1997-07-19
		JP-T-9510466	1997-10-21
		EP-A-0804242	1997-11-05
		NZ-A-282805	1998-02-26
		AU-B-699199	1998-11-26
		HU-B-215595	1999-01-28